

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

IZVEŠTAJ O ZAVRŠENOJ DOKTORSKOJ TEZI

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu od _____ godine, imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije kandidata dr Tomislava Ž. Stefanovića, pod naslovom: “KORELACIJA ULTRAZVUČNIH POKAZATELJA FETALNE MAKROZOMIJE I PARAMETARA KONTROLE GLIKEMIJE U TRUDNOĆI”, u sastavu:

1. Prof. dr Andreja Glišić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Aleksandra Jotić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Slobodan Runić, profesor u penziji Medicinskog fakulteta u Beogradu

Mentor doktorske disertacije je Prof. dr Miroslava Gojnić Dugalić

A. Prikaz sadržaja disertacije:

Doktorska teza Dr Tomislava Ž.Stefanovića napisana je na 114 strana i sadrži osam poglavlja: uvod, ciljevi disertacije, materijal i metodologija, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. Sastavni delovi teze su i rezime na srpskom i engleskom jeziku, sadržaj i biografija kandidata. Doktorska teza sadrži 36 grafikona i jednu tabelu.

Uvod se sastoji od 22 stranice i u njemu su prezentovana sva najvažnija saznanja o fetalnoj makrozomiji, ali njenom najčešćem i jedinom preventabilnom uzročniku, a to je trudnički šećer. Uvod se bavio definicijom fetalne makrozomije, faktorima rizika za njen nastanak, dijagnostičkim kriterijumima fetalne makrozomije, ali i komplikacijama koje za sobom nosi. Uvod nosi i važan osvrt na faktore rizika za trudnički šećer, njegov skrining i dijagnostičke kriterijume vezane za postavljanje njegove dijagnoze. Takođe, dat je rezime najvažnijih činjenica vezanih za značaj primene ultrazvuka u detekciji makrozomije i trudničkog šećera. Pored dosadašnjih znanja vezanih za skrining i dijagnostiku makrozomije i trudničkog šećera, razmatrane su i nedoumice i nedostaci skrining metoda u detekciji ova dva važna patološka entiteta u perinatologiji. Uvod je napisan jasno i lako razumljiv i onim čitaocima koji nisu upoznati sa temom kojom se bavi doktorska disertacija.

U poglavlju Ciljevi disertacije, a koje je napisana na jednoj stranici, jasno su navedena dva glavna cilja disertacije. Prvi cilj je bio da se ispita validnost ultrazvučnih markera u otkrivanju trudničkog šećera i makrozomije ploda. Drugi cilj je podrazumevao određivanje graničnih vrednosti ultrazvučnih markera u predikciji makrozomije i trudničkog šećera u različitim periodima gestacije.

U poglavlju Materijal i metodologija, a koji obuhvata četiri strane disertacije, detaljno su izneti podaci o tipu i dizajnu studije (a koji su adekvatni), vremenskom periodu u kojima je studija izvedena, kao i ustanovama u kojima je obavljena ova disertacija. Metodologija je jasno i

precizno definisana i detaljno objašnjena, što je podrazumevalo jasno definisanu studijsku populaciju, kriterijume za uključivanje i isključivanje iz studije, kao i sve postupke u studijskom protokolu. Statistička metodologija je odgovarajuća, a izneti proračun veličine uzorka jasno ukazuje da je studijska populacija adekvatna i reprezentativna. Predložena metodologija omogućava sakupljanje podataka na sistematičan i sveobuhvatan način.

Poglavlje Rezultati (29 stranica) ima 1 tabelu i 20 grafikona. Na početku ovog poglavlja su na adekvatan način iznesene glavne karakteristike studijske populacije. Potom su prikazni svi rezultati istraživanja, sa jasno prikazanim vrednostima statističkih testova i dobijenih nivoa značajnosti. Analiza dobijenih podataka je sistematična. Rezultati disertacije su verodostojni i kredibilni. Pored toga korišćen je i tabelarni i grafički prikaz dobijenih rezultata, a pri tome nema preklapanja iznesenih rezultata između teksta i grafičko-tabelarnog dela ovog poglavlja.

Poglavlje Diskusija (27 stranica) je napisana jasno i pregledno, uz prikaz dobijenih rezultata doktorske disertacije koji su poređeni sa rezultatima sličnih istraživanja. Na zreo i vrlo kompetentan način komentarisana su podudaranja, ali i nesaglasja rezultata ove disertacije sa do sada publikovanim studijama vezanim za tematiku ove disertacije. Diskusija je uravnotežena, naučno je i klinički relevantna.

Poglavlje Zaključci (5 strana) sadrže navedene najvažnije nalaze koje proizilaze iz rezultata rada i podstiču na dalje istraživanje.

U poglavlju Literatura (24 strane) citirano je 137 referenci najsavremenije domaće i strane literature. Reference su aktuelne i predstavljaju najvažnije studije do sada publikovane u oblastima kojima se bavila ova disertacija. Najveći deo citiranih referenci je postigao veliku citiranost i objavljen je u prestižnim medicinskim časopisima.

B. Opis postignutih rezultata:

U poglavlju "Rezultati" sistematski je dat grafički i tabelarni prikaz dobijenih rezultata. Na početku poglavlja su pregledno izložene osnovne karakteristike studijske populacije. Potom su prikazane cut-off vrednosti za svaki od merenih ultrazvučnih parametara u otkrivanju entiteta od interesa: trudničkog šećera kao najčešćeg i najvažnijeg uzročnika makrozomije, a potom i same makrozomije. Određene granične vrednosti ovih parametara u 23, 28, 32 i 36. nedelji trudnoće su rezultirale velikim površinama ispod ROC krive. Pored ovoga, u rezultatima su demonstrirane dijagnostičke performanse izračunatih cut-off vrednosti svih posmatranih ultrazvučnih parametara za svaki ispitivani period gestacije. Tom prilikom su korišćeni najznačajniji indeksi dijagnostičke validnosti: senzitivnost, specifičnost, pozitivni i negativni odnos verodostojnosti.

Rezultati istraživanja pokazali su da se kod žena sa trudničkim šećerom i makrozomijom ploda može pouzdano predvideti postojanje ovih entitea na osnovu posmatranih ultrazvučnih parametara.

Najbolja prediktivna vrednost ultrazvučnih parametara u otkrivanju trudničkog šećera (GDM) postignuta je ultrazvučnim merenjem dužine fetalne jetre (LL) u 32. nedelji trudnoće (n.g.), sa površinom ispod ROC krive (AUC) od 0,819 ($p < 0.0001$), za dužinu fetalne jetre veću od 47.8mm. Ova cut-off vrednost demonstrira senzitivnost (Sn) od 79.49%, specifičnost (Sp) od 74.19%, pozitivni odnos verodostojnosti (PLR) od 3.08 i negativni odnos verodostojnosti (NLR) od 0.28. Najbolja prediktivna vrednost ultrazvučnih parametara u otkrivanju makrozomije postignuta je ultrazvučnim merenjem abdominalne cirkumferencije ploda (AC) u 36.n.g. Za AC veću od 339.7mm, AUC je iznosila 0,929 ($p < 0.0001$), a postignuti su Sn od 83.33%, Sp od 81.16%, PLR od 4.42 i NLR od 0.021. Postoji statistički značajna korelacija svih posmatranih ultrazvučnih parametara glikemijske kontrole sa telesnom masom ploda na rođenju, osim za vrednosti indeksa plodove vode (AFI) u 28. nedelji trudnoće.

C. Uporedna analiza rezultata sa rezultatima iz literature:

Epidemiološke, demografske i druge karakteristike ispitanica su poređene sa populacijama komparabilnih trudnica u zemljama okruženja, Evrope i drugih delova sveta. Prevalenca trudničkog šećera i makrozomije u studijskoj populaciji je u saglasnosti sa najvećim brojem epidemioloških studija koje su se bavile trudnicama sa visokim rizikom za trudnički šećer i makrozomiju u svetu (Persson et al, 2009; Di Cianni et al, 2003; Moses et al, 1995), ali i populaciji ovih trudnica u Srbiji (Perović et al, 2012, Gojnić et al, 2012, Perović et al, 2015).

Utvrđeno je da postoji pozitivna korelacija ASCT sa trudničkim šećerom (GDM) i ta korelacija je najjača u 32. nedelji gestacije, kao i korelacija ASCT sa makrozomijom ploda koja je najjača u nedelji gestacije, a priroda te korelacije je takva da se ona može iskoristiti i u dijagnostičke svrhe, što je pokazala ROC analiza. Dobijena pozitivna korelacija može se objasniti rezultatima do kojih je došao Whitelaw još 1977.godine. Rezultati ove disertacije su u većim delom u saglasju sa rezultatima dobijenih od strane drugih autora koji su se bavili ovom problematikom (Rossi et al. 2000; Vimercati et al. 2006; Perović et al. 2012; Gojnić et al. 2012; Jovanovic 2000; Greco et al. 2003).

Značajna studija Schaffer-Graff i autora (Schaeffer-Graff et al, 2004) pokazala je da uspeh sonografske procene mase fetusa u trećem trimestru opada sa AC manjom od 90. percentila i da je verovatnoća fetalne makrozomije mala čak i u slučaju prisutnog AC-a većeg od 90. percentile i trudničkog šećera, a ukoliko ponovljeni ultrazvučni pregledi pokazuju normalni rast ploda. Oko 75% dijagnostikovane makrozomije se otkriva prilikom primarnog ultrazvučnog pregleda, dok se 50% preostalih slučajeva otkriva tokom drugog ultrazvučnog pregleda. Ovi rezultati pokazuju konzistentnost sa rezultatima sličnih studija, te se može zaključiti da ponavljana merenja ultrazvučnih markera u trećem trimestru ostvaruju veći uspeh u predikciji veličine ploda (Hedriana et al, 1994.; Loetworawanit et al, 2006). Osim što su rezultati ove disertacije u saglasju sa navedenim studijama, ova disertacija je donela i nova saznanja koja ukazuju da merenje ultrazvučnih markera već od drugog trimestra (28. n.g), pa sve do trećeg trimestra (36.n.g.) pokazuje jasnu korelaciju AC i porođajne telesne mase ploda, a ustanovljene cut-off vrednosti u 28, 32. i 36. n.g. rezultuju visokom senzitivnošću i specifičnošću u detekciji makrozomije.

Ultrazvučno merena dužina fetalne jetre u 32.n.g. sa AUC 0,815, Sn od 79% i Sp od 74% u predikciji trudničkog šećera jedan je od rezultata koji dominira ovom disertacijom i u saglasju je sa velikim brojem studija koje su rađene u okviru metaboličkih promena na insulin zavisnim tkivima fetusa kod majki sa trudničkim šećerom. Dužina fetalne jetre u 36.n.g. sa AUC od 0,865, senzitivnošću od 81% i specifičnošću od 77% u predikciji trudničkog šećera kao glavnog uzroka fetalne makrozomije je značajan rezultat, saglasan sa studijama drugih autora (Roberts et al, 1994; Bethune et al, 2003.; Chauhan et al, 1992; Chauhan et al, 1993; Chauhan et al, 1998; Vintzileos et al, 1985; Liu Z et al, 2001, Metzger BE. 1991; Susa JB, et al. Diabetes 1979; Mackic M, Gojnic et al. 2013). Značajno veća dužina fetalne jetre kod trudnica sa trudničkim šećerom u odnosu na zdrave trudnice, kao nalaz ove disertacije, može se praktično iskoristiti u svakodnevnoj praksi, jer dužina fetalne jetre može poslužiti kao metod monitoringa efikasnosti terapije žena sa trudničkim šećerom.

Ova disertacija je pokazala da vrednosti AFI u 28. n.g. imaju nižu senzitivnost i specifičnost u predikciji trudničkog šećera i predikciji makrozomije ploda. Međutim, već u 32.n.g. i u 36.n.g. postoji porast Sn i Sp u predikciji ovih entiteta. Ovi rezultati su u saglasju sa studijama koje su analizirale promene AFI vrednosti u trudnoćama komplikovanim trudničkim šećerom (Kofinas et al, 2006; Gojnić et al, 2012; Benson et al, 1991; Hackmon et al, 2007; Vink et al, 2006; Zamlynski et al, 2005).

D. Objavljeni rezultati koji čine deo teze:

1. Perovic M, Gojnic M, Arsic B, Pantic I, Stefanovic T, Kovacevic G, Kovacevic M, Garalejic E, Dugalic S, Radakovic J, Babic U, Isenovic ER. Relationship between mid-trimester ultrasound fetal liver length measurements and gestational diabetes mellitus. J Diabetes. 2015; 7 (4): 497-505.

2. Gojnic M, Stefanovic T, Perovic M, Arsic B, Garalejic E, Micic J, Maricic Z, Ratkovic R, Ljubic A. Prediction of fetal macrosomia with ultrasound parameters and maternal glycemetic controls in gestational diabetes mellitus Clin Exp Obstet Gynecol. 2012;39(4):512-5.

E. Zaključak:

Doktorska teza dr Tomislava Ž.Stefanovića predstavlja originalni naučni doprinos u dijagnostici makrozomije i trudničkog šećera, a koji se ogleda u sveobuhvatnoj analizi značaja ultrazvuka u što ranijoj detekciji makrozomije i gestacionog dijabetesa, kao i o otkrivenoj korelaciji ispitivanih ultrazvučnih parametara sa porođajnom telesnom masom ploda.

Praćenje ovih parametara tokom rutinskih ultrazvučnih pregleda u trudnoći može doprineti preciznijoj predikciji ispitivanih entiteta, a time smanjiti broj kratkoročnih, srednjoročnih, ali i dugoročnih komplikacija koje gestacioni dijabetes i makrozomija ploda mogu uzrokovati kako kod majki tako i kod ploda.

Rezultati disertacije ukazuju da se na osnovu dobrih dijagnostičkih performansi ultrazvučnih parametara, izraženih najvažnijim indeksima validnosti dijagnostičkih metoda, senzitivnošću, specifičnošću, pozitivnim i negativnim odnosom verodostojnosti, ukazuju da bi se njima mogao otkriti veći broj trudnica sa gestacionim dijabetesom i makrozomijom u odnosu na najšire korišćene metode skininga, kao što su oralni test opterećenja sa 50 g glukoze i ultrazvučna merenja u trećem trimestru trudnoće.

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da primena ultrasonografije može značajno doprineti istovremenoj dijagnostici makrozomije ploda i šećerne bolesti trudnica i to tokom uobičajenog skrining perioda od 24. do 28. nedelje gestacije, ali i nakon njega, kada se validnost konvencionalnih skrining metoda za trudnički šećer dovodi u pitanje zbog fiziološki povećane sekrecije antiinsulinskih hormona, najizraženije tokom trećeg trimestra trudnoće.

